

Les cellules souches cancéreuses pistées

Le Soir, 3 août 2012

CANCÉROLOGIE Cette découverte ouvre la voie à des thérapies plus efficaces et moins pénibles

- ▶ Trois études, dont l'une d'une équipe belge de l'ULB, démontrent le rôle clé des cellules souches tumorales dans la croissance du cancer.
- ▶ Leur résistance au traitement est aussi démontée.
- ▶ Objectif : les cibler en priorité, pour mettre le cancer à genoux.

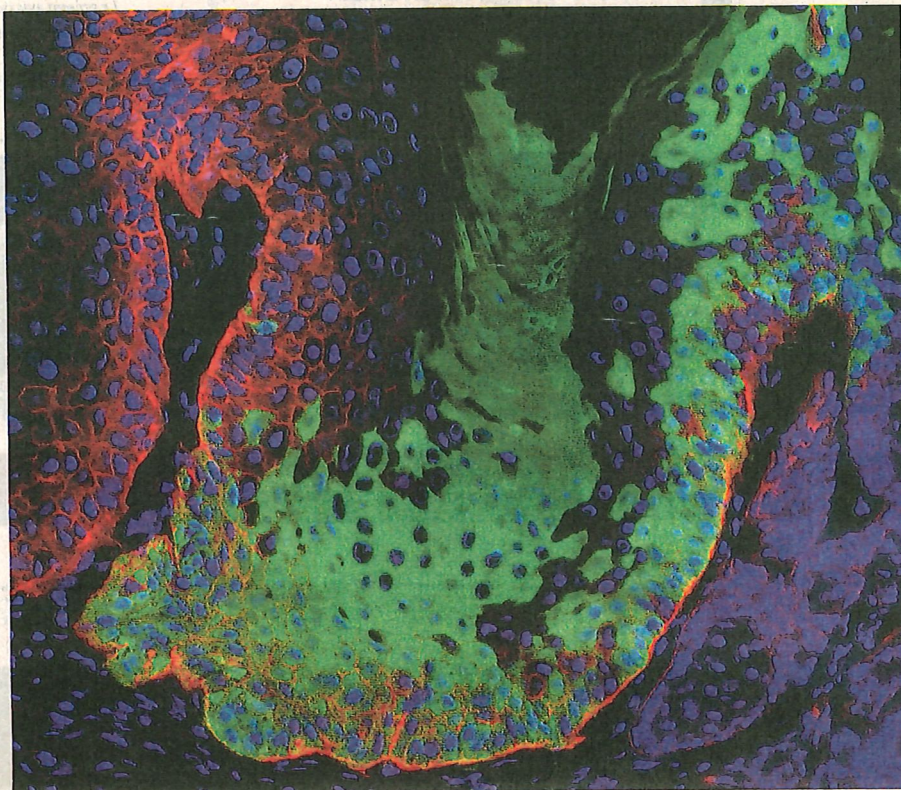
On pourra mieux, demain, soigner les patients atteints d'un cancer, parce qu'on comprend de mieux en mieux aujourd'hui comment les cellules souches du cancer sont responsables non seulement de la croissance d'une tumeur, mais aussi largement en cause dans les rechutes des tumeurs après une première guérison. Leur rôle dans la résistance à l'efficacité des chimiothérapie et radiothérapie est aussi éclairé par leur mode spécifique de fonctionnement.

Cela fait une dizaine d'années que les chercheurs accumulent des éléments de preuve pour cerner le rôle de ces cellules souches cancéreuses - une « hypothèse controversée », d'après l'expression de la revue *Science* de ce vendredi. Mais une étape est aujourd'hui clairement franchie avec la parution simultanée de trois études pivots (deux dans *Nature* et une dans *Science*) qui prouvent l'importance du rôle de ces cellules.

L'une de ces études est publiée par une équipe belge, celle du professeur Cédric Blanpain, chercheur FNRS au sein de l'Institut interdisciplinaire en recherche humaine et moléculaire de l'ULB. « Jusqu'à présent, nous avions pu démontrer l'existence et le rôle des cellules souches cancéreuses par leur capacité à reformer des tumeurs après leur

La nouvelle stratégie de traçage, comme une boîte noire, permet de suivre le devenir de la cellule tumorale

transplantation chez des animaux conçus comme immunodéficients, explique le professeur Blanpain. Ces études montrent clairement le potentiel de ces cellules tumorales. Mais ce n'était pas "la vraie vie d'une tumeur", c'était un modèle expérimental. Cela veut dire qu'on était presque certain de leur rôle, mais que ces expériences ne reflètent pas né-



Dans une coupe de tissu tumoral, les millions de cellules s'illuminent sous l'effet de produits fluorescents. Puis, soudain, en vert, apparaissent les cellules qui descendent toutes d'une seule cellule souche d'une tumeur bénigne de la peau. © NATURE.

cessairement le rôle exact joué par ces cellules tumorales dans leur environnement naturel. Or, aujourd'hui, nous démontrons l'existence des cellules souches cancéreuses dans une croissance tumorale spontanée. » En d'autres termes, une « vraie tumeur ».

Les chercheurs de l'ULB publient dans la revue *Nature* les détails du nouvel outil génétique qu'ils ont développé pour pistier comment les tumeurs grandissent. Ils ont mis au point une nouvelle stratégie de traçage génétique afin de baliser, d'une manière isolée, les cellules tumorales avec un marqueur fluorescent et de suivre leur devenir ainsi que celui de leurs descendants au cours du temps. C'est comme mettre une boîte noire dans le moteur de la tumeur.

Qu'apprennent ces investigations ? De manière surprenante, « ils ont trou-

vé que dans des tumeurs bénignes, la majorité des cellules tumorales ont un potentiel de prolifération limité alors que les cellules souches cancéreuses survivent plus longtemps et donnent naissance à des cellules qui vont former des pans entiers de la tumeur », explique le professeur Blanpain.

Ce modèle mathématique de leur analyse clonale, développé notamment par le professeur Simons, de l'Université de Cambridge, montre que dans les tumeurs bénignes, il y a une organisation hiérarchique de la tumeur avec des cellules souches tumorales, au sommet de la pyramide, et des cellules progénitrices à durée de vie plus limitée. À l'opposé, dans des tumeurs malignes, l'organisation hiérarchique change avec l'émergence d'une seule population de cellules souches cancéreuses avec un

potentiel de différenciation plus limité. « Le mode de division aléatoire des cellules tumorales ressemble à celui des tissus normaux et suggère que l'hétérogénéité tumorale pourrait être la conséquence de ce mode de division plutôt que le résultat d'une sélection darwinienne. » Les deux autres études montrent des résultats comparables : l'article de *Science* dévoile le devenir de cellules souches responsables des adénomes de l'intestin, un stade précoce de cancer. Une sous-population de ces cellules exprimant un gène, appelé Lgr5, est à l'origine de leur croissance des adénomes. Ces cellules ne représentent pas plus de 5 % des cellules tumorales. Les cibler sera donc essentiel. De même, l'autre article de *Nature* révèle le rôle de ces cellules dans un glioblastome du cerveau. ■

FRÉDÉRIC SOUMOIS

EXPERTISE

« Des médicaments assècheront le réservoir du cancer »

« Ces études apportent une vision nouvelle de la manière dont les tumeurs grandissent. Cette nouvelle approche va être importante pour mieux définir le mode de croissance tumorale dans d'autres types de cancers, dans les métastases et lors de rechute



après traitement, ce qui pourrait avoir des implications importantes pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer, explique Cédric Blanpain. Comprenez ce que cela veut dire : avec cette analyse génétique, nous passons à une vue analytique de la tumeur. Nous savons précisément combien de cellules se divisent combien de fois par jour. Et à quelle heure. Car les cellules souches cancéreuses semblent, elles aussi, avoir un cycle circadien, comme les humains. Certaines sont par exemple actives à deux moments précis de la journée. Cela signifie que l'on pourrait développer des traitements où l'on donne radio ou chimiothérapie précisément à ces moments où ces cellules entrent en activité et se divisent. Cela signifie aussi que l'on pourrait diminuer drastiquement les doses pour avoir le même effet, ce qui diminue les effets secondaires et la fatigue, deux conséquences fréquentes des traitements anticancéreux. Ou multiplier l'effet positif d'une dose identique. Nous montrons clairement que quand les cellules souches cancéreuses progressent, la hiérarchie entre cellules s'estompe au profit des cellules souches cancéreuses qui se divisent. Cela désigne clairement comme la cible privilégiée du développement actuel et futur des traitements anticancéreux. Aujourd'hui, trop augmenter les doses, c'est risquer d'induire trop d'effets secondaires. Les diminuer, c'est risquer de laisser la tumeur prospérer. Grâce à ce « monitoring » des cellules, nous pourrions développer de nouveaux traitements, mais aussi de nouveaux rythmes de traitements, pour tuer les cellules qui se divisent. Et remplacer l'actuel "tapis de bombes" nécessaire pour faire reculer la tumeur par une "frappe chirurgicale". Demain, on va sans doute disposer de médicaments aptes à assécher le réservoir du cancer. »

FR.